

ANNEE 1970

THESE

N^o

23

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Philippe EVEILLARD

Né le 28 Décembre 1940 à Poitiers (Vienne)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME D'OEDEMES CYCLIQUES IDIOPATHIQUES
ANALYSE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE
DE VINGT SIX OBSERVATIONS**

Président : M. MILLIEZ, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Philippe EVEILLARD

Né le 28 Décembre 1940 à Poitiers (Vienne)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME D'OEDEMES CYCLIQUES IDIOPATHIQUES
ANALYSE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE
DE VINGT SIX OBSERVATIONS**

Président : M. MILLIEZ, Professeur



A mes parents,

A ma femme,

A Matthieu et Anne,

en témoignage de mon affection

A Mon Maître

Monsieur le Professeur MILLIEZ

Professeur à la faculté de Médecine de Paris

qui m'a accueilli dans son service au cours de mon
externat et qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma
reconnaissance.

A mes maîtres d'externat,

Monsieur le Professeur MONSAINGEON

Monsieur le Professeur SCHERRER

Monsieur le Docteur BONHOMME

Monsieur le Docteur HERRAULT

Monsieur le Professeur MILLIEZ

A Monsieur le Docteur FEBVEY,

en remerciement de l'amitié qu'il m'a témoigné au cours
des mois passés dans son service.

A Monsieur le Professeur LAGRUE,

A Monsieur le Docteur WEIL,

qui m'ont apporté leur expérience et leur aide tout au
long de ce travail.

I - INTRODUCTION

C'est au cours des dix dernières années que les principales caractéristiques du syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques ont été établies. S'il a été relativement facile de dégager les principaux aspects de la symptomatologie clinique, la physiopathologie de ce syndrome a fait l'objet de très nombreuses hypothèses.

Caractérisé par un gonflement diffus survenant par poussée chez une femme jeune dont les préoccupations esthétiques et pondérales sont à l'origine d'une utilisation abusive et incontrôlée de thérapeutiques diurétiques et laxatives, le syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques est en fait dominé par des désordres hydroélectrolytiques induits en grande partie par ces traitements et qui aggravent ou sont responsables de la symptomatologie fonctionnelle très riche observée chez ces malades.

Une analyse approfondie et une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques doit conduire à la mise au point d'un traitement permettant une amélioration très nette de ce syndrome.

II - HISTORIQUE - PRINCIPAUX TRAVAUX

Deux observations d'oedème généralisé survenant uniquement en période prémenstruelle ont été rapportées par THOMAS en 1933 (22).

En fait, c'est à partir de 1955 avec l'observation de MACH (14), puis les travaux de LUETSCHER et LIEBERMAN (12) en 1957 que des études plus poussées ont été entreprises.

Tour à tour, de nombreux auteurs, le plus souvent américains ont rapporté des cas, étudié les mécanismes physiopathologiques, tenté de réaliser l'unité de ce syndrome.

Il est intéressant de revenir d'une part sur certaines de ces observations et d'autre part sur quelques études physiopathologiques.

1 - Les observations

a) - Deux observations très détaillées ont été rapportées en 1960 et en 1967 par le NEW-YORK HOSPITAL CORNELL MEDICAL CENTER (1 ; 7). Dans ces deux observations, bien qu'il s'agisse la première fois d'une femme et la seconde fois d'un homme, plusieurs points communs sont intéressants à rapprocher.

- . La survenue de poussées oedémateuses accompagnées d'hypotension artérielle sévère avec hémococoncentration.
- . L'existence dans les heures précédant l'apparition du syndrome oedémateux d'une infection des voies aériennes supérieures.

- . L'existence dans les heures suivant l'amélioration du syndrome oedémateux et du collapsus par perfusion intraveineuse de solutés salés et de grosses molécules, d'une surcharge liquidienne responsable d'accidents à type d'oedème aigu du poumon.
- . Enfin l'issue fatale dans les deux cas, au cours d'une poussée avec collapsus cardiovasculaire particulièrement sévère.

Les auteurs attribuent les phénomènes de choc et d'oedème à une fuite importante des protéines plasmatiques hors du secteur vasculaire, en rapport avec une augmentation diffuse de la perméabilité capillaire. La cause de cette perméabilité capillaire anormale n'a pu être mise en évidence au cours de ces deux études.

- On peut rapprocher de ces 2 observations celle de WEINBREN (26) qui, chez un homme de 45 ans, précise les modifications de l'hématocrite et du volume plasmatique lors d'une poussée oedémateuse ayant duré une dizaine de jours.

- . Au départ, le volume plasmatique était bas et l'hématocrite élevé, mais au moment où le syndrome oedémateux était à son maximum (5ème jour), volume plasmatique et hématocrite étaient redevenus normaux, alors que dans les jours suivants, lors de l'amélioration, l'hématocrite chutait. L'aldostéronurie, très élevée le 4e jour, diminuait ensuite pour être normale le 10e jour.

L'auteur pense lui aussi à une fuite plasmatique hors du compartiment vasculaire entraînant un hyperaldostéronisme avec rétention hydrique.

b) Deux autres observations sont remarquables car il n'a pas été trouvé chez ces 2 malades de fuite plasmatique à l'étude de la courbe de dilution de l'Albumine I₁₃₁.

1°) La malade de GREENOUGH (4), âgée de 39 ans avait un syndrome oedemateux variable depuis l'âge de 18 ans et surtout des manifestations orthostatiques très importantes (asthénie, hypotension artérielle).

Un premier traitement par les Spironolactones entraîna une amélioration du syndrome oedemateux et une diminution du taux de sécrétion d'aldostérone, mais le syndrome orthostatique ne fut pas influencé.

Finalement, une amélioration remarquable de l'ensemble de la symptomatologie fut obtenue par les sympathomimétiques (Ephédrine - Néosynéphrine) ainsi qu'un retour à la normale du taux d'aldostérone.

Comme il existait une hypervolemie et une réduction nette de la filtration glomérulaire, les auteurs interprètent cette action bénéfique des sympathomimétiques comme une conséquence de l'augmentation de la circulation rénale, entraînant la suppression du facteur stimulant la sécrétion d'aldostérone.

2°) FISHER et MORRIS (3), à propos d'une observation remarquent :

- . Une chute de la clearance de la créatinine en position debout (55 %)
- . Une augmentation du volume plasmatique de 38 % après 10 heures de position debout suggérant une redistribution volémique par sequestration exagérée de sang ou de liquides extracellulaires dans les membres inférieurs.

Pour ces deux auteurs, cette sequestration sanguine anormale détermine une diminution du volume plasmatique "efficace", entraînant une augmentation de la sécrétion d'aldostérone ; le phénomène de l'"échappement" ne se produit pas en raison de la diminution de la filtration glomérulaire observée en position debout.

Enfin, évoquant une altération des phénomènes de vasoconstriction veineuse périphérique comme cause de cette sequestration sanguine anormale, ils proposent un traitement par les sympathomimétiques.

2 - Les études physiopathologiques

a) STREETEN et coll. (19), en 1959, mettent en évidence chez ces malades la responsabilité d'un retour veineux défectueux dans la rétention hydrosodée en obtenant par compression des membres une augmentation de la diurèse hydrique et sodée même en position debout.

b) Citons aussi les travaux de

- ETHAN et coll (2) qui ont noté dans une série de 8 femmes présentant des oedèmes cycliques idiopathiques que six d'entre elles avaient des antécédents familiaux de diabète ou une tolérance glucidique anormale et qu'il existait un épaissement de la membrane basale de leurs capillaires au microscope électronique.
- MARIEB et MULROW (15) qui ont constaté chez une de leurs malades l'absence du phénomène d'"échappement" après administration de DOCA ; et ceci, uniquement en position debout.

c) Pour insister sur 3 études essentielles

1°) STREETEN et SPELLER (21) en comparant l'excretion hydrique et sodée, en position debout et couchée, chez 13 sujets normaux et 13 malades présentant un syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques, ont constaté chez ces derniers :

- . qu'il existait une diminution du volume urinaire et de la clearance de l'eau libre en position couchée, mais surtout en position debout.

L'excrétion sodée, elle, n'était pas modifiée en position couchée par rapport aux sujets normaux, mais, par contre, était notablement diminuée lorsque les malades étaient debout et, beaucoup plus que chez les sujets normaux.

- . que l'antidiurèse était corrigée par l'ethanol dans la période initiale de la station debout (première demi-heure).
- . que l'administration de spironolactones permettait le maintien d'une diurèse hydrique et sodée normale en position debout.

Les auteurs concluent de cette étude

- que la chute initiale en orthostatisme du volume urinaire et de la clearance de l'eau libre résulte le plus probablement d'une augmentation de la réabsorption de l'eau au niveau du tube distal, en réponse à la sécrétion d'hormone antidiurétique.
- que la rétention sodée en position debout chez les malades présentant un oedème cyclique idiopathique résulte en partie d'une augmentation de la sécrétion d'aldostérone.

2°) THORN (24) a fait une étude générale du syndrome.

- Rappelant les mécanismes d'excrétion de l'eau et du sodium chez le sujet normal (rôle de l'hormone antidiurétique et de l'aldostérone), il insiste sur l'existence hypothétique d'un "troisième facteur" qui agirait au niveau du tube proximal en diminuant la réabsorption du sodium à son niveau, déterminant une diurèse sodée (17). Ce serait un agent de régulation du sodium de l'organisme qui interviendrait lorsqu'il existe une surcharge sodée (phénomène de l'échappement).

- L'auteur tente aussi de donner une explication physiopathogénique à deux éléments du syndrome :

. La survenue du syndrome chez la femme, chez laquelle les éléments cycliques de la vie génitale (cycle menstruel, grossesse, lactation) déterminent des modifications volumiques pouvant nécessiter un mécanisme de régulation plus complexe que chez l'homme.

. L'existence d'un terrain psychologique particulier, facteur essentiel selon Thorn pour qui la labilité émotionnelle si fréquente chez ces malades les rendrait particulièrement sensibles aux agressions de la vie courante et ainsi, ces "stress" psychiques pourraient entraîner une rétention d'eau et de sel (rôle du système nerveux central dans la libération de l'hormone antidiurétique et de l'aldostérone).

3°) Une étude de l'activité renine plasmatique et de l'aldostéronurie faite par VEYRAT et coll. (24) chez deux malades présentant un syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques a mis en évidence des éléments physiopathologiques et évolutifs importants.

Chacune des deux malades utilisant des thérapeutiques diurétiques diverses fut hospitalisée en l'absence d'oedèmes et soumise à un régime riche en sel.

Au départ ces deux malades avaient des taux d'aldostéronurie et d'activité renine plasmatique élevés en rapport avec un hyperaldostéronisme secondaire. Au cours de la surcharge en sel, les auteurs constatèrent :

- une prise de poids importante avec réapparition du syndrome oedemateux et des céphalées.
- une hypoprotidémie et une chute de l'hématocrite
- une diminution nette des taux d'aldostéronurie et d'activité renine plasmatique, en particulier chez une malade (observation n° 2).

- une natriurie constamment basse chez la première malade, alors que dans l'observation n° 2, la natriurie basse au début, augmentait à partir du 5ème jour de surcharge en sel pour aboutir à un bilan sodé négatif.

L'hyponatremie qui existait au départ était compensée dans les 2 cas.

L'administration de spironolactones (sous régime pauvre en sel) entraîna chez les 2 malades :

- une diurèse sodée et une perte de poids
- une augmentation de la protidémie et de l'hématocrite traduisant une réduction de la volémie.
- l'augmentation de l'aldostéronurie et de l'activité renine plasmatique reconstituant ainsi l'hyperaldostéronisme secondaire

Une autre épreuve (expansion du volume intravasculaire par perfusion de dextran) montra l'importance du stimulus volemique en abaissant la valeur de l'activité renine-plasmatique de 49 % chez une malade et de 67 % chez l'autre.

Les auteurs concluent en évoquant l'existence de deux états chez les malades présentant un oedème cyclique idiopathique : le premier, caractérisé par un poids minimum, mais avec une hypovolemie et un hyperaldostéronisme secondaire marqués ; le second, où existent un poids élevé et des oedèmes mais où la volémie et l'aldostéronurie sont voisines de la normale.

3 - On peut donc constater que depuis une dizaine d'années le syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques a fait l'objet de nombreuses études, et si la physiopathologie de ce syndrome ne semble pas encore parfaitement établie, cependant un certain nombre de mécanismes physiopathologiques ont été précisés.

On peut faire les remarques suivantes :

- une natriurie constamment basse chez la première malade, alors que dans l'observation n° 2, la natriurie basse au début, augmentait à partir du 5ème jour de surcharge en sel pour aboutir à un bilan sodé négatif.

L'hyponatremie qui existait au départ était compensée dans les 2 cas.

L'administration de spironolactones (sous régime pauvre en sel) entraîna chez les 2 malades :

- une diurèse sodée et une perte de poids
- une augmentation de la protidémie et de l'hématocrite traduisant une réduction de la volémie.
- l'augmentation de l'aldostéronurie et de l'activité renine plasmatique reconstituant ainsi l'hyperaldostéronisme secondaire

Une autre épreuve (expansion du volume intravasculaire par perfusion de dextran) montra l'importance du stimulus volemique en abaissant la valeur de l'activité renine-plasmatique de 49 % chez une malade et de 67 % chez l'autre.

Les auteurs concluent en évoquant l'existence de deux états chez les malades présentant un oedème cyclique idiopathique : le premier, caractérisé par un poids minimum, mais avec une hypovolemie et un hyperaldostéronisme secondaire marqués ; le second, où existent un poids élevé et des oedèmes mais où la volémie et l'aldostéronurie sont voisines de la normale.

3 - On peut donc constater que depuis une dizaine d'années le syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques a fait l'objet de nombreuses études, et si la physiopathologie de ce syndrome ne semble pas encore parfaitement établie, cependant un certain nombre de mécanismes physiopathologiques ont été précisés.

On peut faire les remarques suivantes :

a) Il existe une diminution du volume sanguin "efficace" par sequestration d'une quantité importante de sang, en particulier en position debout.

Les accidents de surcharge liquidienne après perfusion de serum salé isotonique dans les 2 premières observations citées sont en faveur de cette hypothèse.

La redistribution volémique et l'hypovolemie "efficace" sont peut être responsables de l'absence du phénomène de l'"échappement".

b) L'importante rétention sodée survenant chez ces malades en position debout est peut être, en partie, sous la dépendance d'une augmentation de la sécrétion d'aldosterone, mais chez des malades présentant une insuffisance surrénale, une rétention sodée existe aussi en position debout bien qu'elle soit moins marquée (21).

c) Enfin, les taux élevés d'Aldosteronurie retrouvés dans certaines observations sont probablement en rapport avec des traitements diurétiques prolongés.

L'arrêt de ces médicaments, associé à un régime normalement salé rétablit des taux d'aldosterone et d'activité renine plasmatique voisins de la normale.

Il existe donc dans le syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques un hyperaldosteronisme secondaire induit essentiellement par les diurétiques.

d) Quant aux facteurs etiopathogeniques, ils sont nombreux mais encore bien hypothétiques :

- S'agit-il d'un trouble de la permeabilité capillaire ou d'une anomalie des phénomènes de vasoconstriction veineuse périphérique ?
- Enfin, quelle est la part des facteurs endocriniens et des facteurs psychiques ?

C'est afin de déterminer avec plus de précisions certains mécanismes physiopathologiques et d'analyser plus particulièrement la perméabilité capillaire que plusieurs études ont été faites au cours des deux dernières années par le Professeur Agrégé G. LAGRUE et le Docteur B. WEIL, dans le service du Professeur MILLIEZ.

- La perméabilité capillaire a été étudiée par
- Le test de Landis
- L'étude de la courbe de dilution de l'albumine marquée à l'Iode 131.
- Des troubles éventuels de la circulation lymphatique ont été recherchés par
- La lymphographie.
- Les désordres hydroélectrolytiques ont été analysés de façon très complète par
- la mesure des espaces liquidiens
- la mesure des masses sanguines.

III - LE SYNDROME D'OEDEMES CYCLIQUES IDIOPATHIQUES

Une étude clinique et biologique de ce syndrome a été faite à partir de 26 cas observés de 1961 à 1969 dans le service du Professeur MILLIEZ. Sur ces 26 malades, 20 ont été hospitalisées, permettant ainsi une étude plus approfondie.

A) CLINIQUE

1 - L'étude a porté sur 26 femmes dont la moyenne d'âge se situe entre 35 et 50 ans.

Aucun cas masculin n'a été observé.

2 - Les premières manifestations de la maladie sont apparues chez sept malades au moment de la puberté (entre 11 et 16 ans), mais de façon le plus souvent discrète, la maladie se révélant véritablement pour cinq d'entre elles autour de la trentaine.

Pour la majorité des autres malades, le début s'est produit entre 30 et 40 ans, de façon progressive, sans cause déclanchante évidente (on peut cependant noter que pour quatre de ces malades, le début de la maladie a coïncidé avec une grossesse : prise de poids importante durant la grossesse et persistance de la surcharge pondérale après la grossesse).

Le début est marqué, le plus souvent, par une prise de poids anormale, l'apparition d'oedèmes tantôt localisés, tantôt d'emblée diffus, s'accompagnant d'une symptomatologie fonctionnelle très riche et de constipation.

3 - Les oedèmes

a) Ils sont décrits comme un gonflement, une "tension", une infiltration intéressant non seulement le tissu cellulaire sous-cutané, mais aussi le derme profond, les muscles.

Ne prenant pas le godet, ils sont le plus souvent diffus (19 cas), prédominant cependant au niveau de la face, des seins, de l'abdomen et de la racine des membres inférieurs. Dans trois cas, seule la moitié inférieure du corps, à partir de la taille, était intéressée par le processus oedemateux.

b) L'oligurie accompagne les poussées oedemateuses.

Elle est remarquée de façon nette par 18 malades.

Elle peut provoquer des crises de coliques nephretiques, comme cela a pu être observé chez 5 malades au cours d'une poussée oedemateuse.

c) La prise de poids est, elle aussi très caractéristique du syndrome. Elle est l'obsession de ces femmes jeunes dont le poids varie d'un jour à l'autre et même dans la journée (chez 50 % des malades) de plusieurs kilogs.

La meilleure preuve de cette labilité pondérale est fournie par l'observation des variations extrêmes du poids au cours de l'évolution : la moyenne de ces variations est de dix kilogs, mais chez quatre malades, ces variations ont été de 19, 22, 29 et 30 kilogs.

d) Enfin, le syndrome oedemateux survient par poussées, et on a pu constater au cours de cette étude que trois facteurs se partageaient la responsabilité de ces poussées :

1°) L'orthostatisme.

Dix malades ont constaté une oligurie marquée en position debout, et six de ces dix malades ont remarqué que cette oligurie s'accompagnait d'une augmentation nette de leur gonflement.

La remarquable amélioration du syndrome oedemateux de plusieurs malades au cours de leur hospitalisation est un argument supplémentaire en faveur de l'influence de l'orthostatisme.

2°) Le cycle menstruel.

Dans 50 % des cas, une poussée oedemateuse prémenstruelle ou dans la deuxième partie du cycle est observée. Dans un cas seulement, la poussée oedemateuse se produisait après les règles.

3°) Les diurétiques.

La plupart des malades (80 %) avait été traitée pendant plusieurs mois, voire plusieurs années par des diurétiques divers (thiazidiques, furosemide) avant la première consultation ou leur hospitalisation dans le service. La remarquable efficacité de cette thérapeutique, et la reprise d'une poussée oedemateuse dès l'arrêt du traitement avaient entraîné une utilisation abusive et bien souvent non contrôlée de ces diurétiques chez bon nombre de malades.

Quatre de ces malades ont été hospitalisées dans un syndrome d'intoxication majeure par les diurétiques.

4 - Les signes d'accompagnement

La symptomatologie associée est très riche, accentuée encore par un déséquilibre psychique pratiquement constant. Elle évolue parallèlement aux poussées oedemateuses et oliguriques.

a) Les cephalées, variables dans leur localisation et dans leur horaire sont retrouvées chez 13 malades. Parfois, très intenses, elles ont entraîné chez une malade l'utilisation exagérée d'antalgiques avec intoxication à la phenacetine.

b) La dyspnée d'effort est le symptôme associé le plus fréquent (75 % des malades). Elle s'exagère lors des poussées oedemateuses. Elle n'oblige pas à l'arrêt de l'effort.

c) L'asthenie est, elle aussi, fréquemment retrouvée (50 %) au cours des poussées. Elle est associée chez cinq malades à des accès de somnolence diurne. Enfin, elle existe chez toutes les malades présentant une hypotension orthostatique.

d) La soif est parfois très intense, entraînant une véritable polydypsie, parfois plus modérée ; elle a été observée chez 30 % des malades. Elle précède souvent la poussée oedemateuse. Une transpiration exagérée est notée par quatre malades. Une malade sur trois se plaint de crampes, en particulier des membres inférieurs.

e) L'existence d'une spasmophilie clinique (signe de Chvostek, sensation de boule dans la gorge, respiration en "soupirs") a été découverte chez 10 malades. Chez trois de ces malades, ayant pu bénéficier d'un electromyogramme, des signes électriques de spasmophilie ont été retrouvés.

f) La pression artérielle est le plus souvent normale (plus de 50 %), parfois basse (35 %), rarement élevée (dans deux cas, dont un était en rapport avec une corticothérapie prolongée.

Dans trois cas, une hypotension artérielle orthostatique marquée a été notée.

Enfin, un épisode de collapsus cardio-vasculaire très grave a été observé chez une malade qui a été hospitalisée dans un état de deshydratation extracellulaire impressionnant avec hyponatremie, acidose métabolique et hyperazotémie. La correction des troubles hydroélectrolytiques par perfusion de sérum bicarbonaté a permis une évolution favorable.

5 - La constipation.

En dehors de l'œdème, c'est le symptôme qui a été le plus fréquemment retrouvé. Et s'il s'agit d'un symptôme relativement banal chez la femme, il est cependant remarquable de le retrouver chez 80 % des malades et de constater que cette constipation est le plus souvent opiniâtre et qu'elle nécessite la prise journalière de laxatifs divers (dans plus de 50 % des cas).

Cette constipation qui a souvent précédé de plusieurs années le syndrome œdémateux, débutant dès la 1ère enfance, s'accroît dans de nombreux cas lors des poussées (en particulier celles influencées par le cycle menstruel).

L'abus des laxatifs les plus divers (constipation autotraitée) détermine le plus souvent des fausses diarrhées ou des débâcles diarrhéiques épisodiques. Chez deux malades, cependant, les selles étaient dures, sèches, deshydratées, malgré l'utilisation de laxatifs.

6 - Les troubles psychiques.

Aucune étude spécialisée n'a été faite dans ce sens, car il s'agit le plus souvent de troubles mineurs parmi lesquels la labilité émotionnelle semble le plus constant.

Pratiquement retrouvés chez toutes les malades, bien qu'ils n'aient pas toujours été notés de façon très précise, ils surviennent sur un terrain prédisposant, neurotonique, instable, ou spasmophile, sous la forme d'une note anxieuse, d'un petit syndrome dépressif ou d'une irritabilité anormale avec parfois agressivité.

Il s'agit de femmes jeunes, obsédées par leur poids, usant et abusant de médications diverses, inquiètes et instables, chez lesquelles la maladie détermine une symptomatologie fonctionnelle d'une très grande variété.

Quatre malades ont eu un électroencephalogramme ; aucun n'a montré d'anomalies importantes (3 tracés "irréguliers" ; un tracé "discrètement irritatif" chez une malade suspecte de comitialité.

Enfin, une hyperostose frontale a été découverte chez une malade à la radiographie du crâne.

7 - Les antécédents personnels (et plus particulièrement gynécologiques et urinaires) et familiaux des 26 malades ont été étudiés.

a) des antécédents allergiques ont été retrouvés chez cinq malades. Des antécédents d'ulcère gastro-duodénal n'existaient que chez une malade.

b) Parmi les antécédents urinaires, l'infection urinaire est au premier plan puisqu'on la retrouve chez 50 % des malades. Les coliques néphrétiques sont elles aussi très fréquentes (40 % des cas) avec lithiase rénale chez six malades. Cette fréquence peut s'expliquer par l'oligurie marquée rencontrée chez bon nombre de malades et l'infection urinaire.

c) Une malade sur deux avait un passé gynécologique plus ou moins chargé.

Dans quatre cas, une hystérectomie avec annexectomie avait été pratiquée dont, dans un cas, pour syndrome de Stein-Leventhal. Des irrégularités menstruelles sont notées chez sept femmes, dont une avait eu une période d'amenorrhée de huit ans (hypoplasie utéro-ovarienne).

Enfin, on note des antécédents d'avortement spontané chez deux malades.

d) Dans les antécédents familiaux, on ne retrouve pas d'affection identique au syndrome d'oedemes cycliques. Trois femmes avaient des antécédents familiaux de diabète.

8 - L'évolution

L'évolution générale se fait par poussées avec apparition du syndrome oedemateux et urinaire, et de son cortège de manifestations fonctionnelles. Bien souvent, au bout d'un certain temps (et comme le montre bien l'évolution du poids de ces malades), l'oedème tend à devenir permanent alors que persistent les poussées avec nouvelle prise de poids et accentuation du gonflement.

Trois faits méritent d'être soulignés au cours de l'évolution.

a) la survenue de crises de coliques nephretiques (20 % des cas) au cours de poussées oedemateuses et oliguriques.

b) l'utilisation pratiquement constante (80 %) souvent ancienne (dans 30 % des cas depuis plus de 5 ans), presque toujours immesurée et incontrôlée de diurétiques (thiazidiques ou furosemide) dont le résultat est une accentuation du syndrome d'hyperaldostéronisme secondaire et une hypokaliémie sévère, parfois difficile à réduire.

c) Enfin, la constipation chronique, souvent opiniâtre de ces malades expliquant leur recours aux laxatifs les plus variés.

Grâce au traitement, une amélioration certaine est notée chez toutes les malades qui ont pu être suivies. Mais cette amélioration, souvent lente, nécessite un traitement de longue durée et une surveillance clinique et biologique fréquente afin d'assurer le maximum d'efficacité.

B) BIOLOGIE

En cours d'hospitalisation, chaque malade a pu bénéficier d'une exploration complète (biologique, électrocardiographique et parfois anatomopathologique, P.B.R.) afin d'éliminer toute affection cardiaque hépatique ou rénale pouvant expliquer le syndrome oedemateux.

Par ailleurs, au cours des dernières années, des explorations plus spécialisées ont été effectuées dans le but de faire la preuve d'un certain nombre d'anomalies et de cerner ainsi avec plus de précisions les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome.

1 - Les examens biologiques standards.

a) Le potassium.

Il est intéressant de noter que 60 % des malades hospitalisées avaient une kaliémie inférieure ou égale à 4 meq/l lors du premier ionogramme sanguin effectué. 15 % avaient une kaliémie inférieure ou égale à 2,5 meq/l. Avec l'arrêt des diurétiques et parfois l'administration de sels de potassium, la kaliémie remontait le plus souvent à des taux normaux ; dans 3 cas cependant, l'hypokaliémie a été très difficile à réduire.

b) Les épreuves fonctionnelles rénales (clearance de l'urée, clearance de la créatinine) se sont révélées normales sauf chez deux malades chez lesquelles les clearances étaient diminuées de moitié (Clearance de l'urée = 30 ml/mn - Clearance de la créatinine = 50 ml/mn).

c) Le compte d'Addis

Quatre malades avaient une hématurie microscopique nette (> 10.000 H/minute lors de l'hospitalisation).

d) La glycémie.

Toutes les glycémies effectuées étaient normales. Sept épreuves d'hyperglycémie provoquée ont été pratiquées ; une seule s'est révélée être de type paradiabétique (six mois plus tard, cette même épreuve était redevenue normale).

d) Le calcium sanguin.

Une hypocalcémie (≤ 90 mg/l) a été retrouvée chez quatre malades. Trois d'entre elles avaient des signes cliniques de tétanie (signe de Chvostek).

2 - Les examens cliniques spécialisés :

a) L'aldostérone et la tétrahydroaldostérone.

Le dosage de ces deux éléments dans les urines de 24 heures a été fait chez 12 malades. 9 fois, ils étaient normaux. Trois malades avaient des taux modérément élevés.

THA : 93 μ g/24 h (en régime normalement salé)

THA : 80 μ g/24 h (en régime normalement salé)

Aldo : 90 μ g/24 h (régime riche en sel)

Ces trois malades avaient eu des diurétiques de façon prolongée.

b) La renine.

Cinq déterminations de l'activité renine plasmatique ont été faites. Chez une seule malade on a retrouvé un taux élevé.

Les autres fois elle était normale.

3 - Les épreuves d'élimination d'eau et de sel en position couchée et debout.

Ces épreuves, qui auraient pu apporter des renseignements très intéressants, n'ont pas toutes été effectuées suivant la même technique et chez une malade l'épreuve a été faussée par une hématurie.

Quoi qu'il en soit, les 4 épreuves ayant pu être interprétées ont montré une diminution marquée de l'excrétion sodée et de la diurèse en position debout.

La technique utilisée était la suivante : ingestion immédiatement avant l'épreuve de 400 ml d'eau d'Evian et de 4 g de sel ; détermination toutes les heures et pendant 4 heures du volume urinaire, de la densité urinaire et de la concentration sodée par échantillon. L'épreuve était faite une première fois en position couchée puis répétée le lendemain en position debout, chaque malade représentant son propre témoin.

4 - Le test de Landis.

a) Technique

L'épreuve de Landis permet une évaluation indirecte de la perméabilité capillaire.

Elle consiste en une compression d'un bras par un brassard pneumatique gonflé à une pression de 80 mm Hg pendant 30 minutes.

Un prélèvement de sang est pratiqué à ce bras avant la compression et après celle-ci. On détermine dans chaque prélèvement l'hématocrite et le taux de protides.

La fuite d'eau Δ eau est donnée par la relation :

$$\Delta \text{ eau} = 100 - 100 \frac{H_1}{H_2} \quad \begin{array}{l} H_1 \text{ étant l'hématocrite avant compression} \\ H_2 \text{ étant l'hématocrite après compression} \end{array}$$

La fuite de protides est déterminée par la formule

$$\Delta \text{ protides} = (p_1 \times \frac{P_1}{100}) - p_2 \times (\frac{P_1 - \text{eau}}{100})$$

où p_1 est le taux de protides avant compression

p_2 est le taux de protides après compression

P_1 est le volume du plasma du sang non comprimé (100-H).

Enfin le rapport $\frac{\Delta p}{\Delta \text{ eau}}$ représente le filtrat capillaire (c.f)

Les chiffres normaux sont : (A. MEYER) : $\Delta \text{ eau} = 12,2 \pm 2$

$\Delta \text{ pr} = 0,05 \pm 0,10$

cf = 0 à 0,82

(LANDIS) : $\Delta \text{ eau} = 15 \pm 7$

$\Delta \text{ pr} = 0,23 \pm 0,20$

cf = 1,5 $\pm$ 1,4

b) résultats

	Date	Δ eau	Δ p	cf
KER...	4. 1968	14,6	5,5	37,7
ALL...	1968	12,5	4,2	33
ROG...	5/ 7/ 1968	2,8	0,29	10
MAL...	20/11/ 1968	18,8	9,3	49
LAM...	2/ 7/ 1968	3	0,78	26
	23/12/ 1968	13,4	0,55	4,1
MAR...	3/ 1968	15	0,78	5,1
	4/ 1968	18	0,40	2,2
	13/10/ 1969	10	0,12	1,2
FAC...	29/10/ 1968	33,4	1,33	39,8
	5/12/ 1968	11	0,2	1,8
	17/ 3/ 1969	13,8	3,2	23,5
	9/5/ 1969	12,1	2,6	21
	3/7/ 1969	16,7	0,64	3,8

La fuite capillaire porte donc essentiellement sur les protides, la fuite d'eau étant le plus souvent normale.

Chez les deux dernières malades du tableau, l'action du traitement (facteurs vitaminiques P à fortes doses) sur la fuite protidique est à noter.

5 - Les examens isotopiques : mesure de la masse sanguine et des espaces liquidiens, étude de la courbe de dilution de l'albumine marquée à l'iode 131.

Ils ont été effectués par le docteur B. WEIL chez 15 malades présentant un syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	V.S.T.	F.P.	Kech/kg	Na ech/kg	LEC	$\frac{\text{Naech}}{\text{Kech}}$	$\frac{\text{LEC}}{\text{HTO}}$
oedemes cycliques idiopathiques (moyenne des mesures effectuées)	68,6 ⁺ 13,1	8,5 ⁺ 3,5	34,6 ⁺ 5,9	37,5 ⁺ 4,9	26,4% ⁺ 5,06	1,10 ⁺ 0,16	0,49 ⁺ 0,03
sujets normaux	69,5 ⁺ 3,2	3,5 ⁺ 1,2	41,7 ⁺ 5,04	40,7 ⁺ 4,3	26,5% ⁺ 3	0,95	0,46

VST : Volume sanguin total (par kilog de poids corporel)

F.P : fuite plasmatique observée par étude de la courbe de dilution de l'albumine marquée

Kech/kg : Potassium échangeable (par kilo de poids corporel)

Na ech/kg : Sodium échangeable (par kilo de poids corporel)

LEC : Liquides extracellulaires (en pourcentage du poids corporel)

HTO : Eau totale.

On remarque donc que dans les oedemes cycliques idiopathiques :

- le volume sanguin total est normal.
- il existe une augmentation nette de la fuite plasmatique de protéines.
- le potassium échangeable est significativement abaissé alors qu'il existe une diminution non significative du sodium échangeable.
- les liquides extracellulaires sont normaux.
- enfin, les rapports $\frac{\text{Na ech}}{\text{K ech}}$ et $\frac{\text{LEC}}{\text{HTO}}$ sont significativement augmentés.

6 - La lymphographie :

Elle met en évidence une anomalie nouvelle qui jusqu'alors n'avait pas été signalée

a) technique :

La lymphographie est pratiquée par voie podieuse en utilisant du lipiodol U.F. Elle a été souvent difficile à faire en raison de la rareté des canaux et de leur fragilité.

Les lymphographies ont été effectuées par le Professeur agrégé LAVAL-JEANTET.

b) résultats :

Onze malades ont eu une lymphographie.

Chez neuf d'entre elles, des anomalies remarquables ont été observées, représentées essentiellement par des extravasations de lipiodol en dehors des canaux lymphatiques dont la localisation est liée à celle de l'infiltration oedemateuse ; en effet, en cas d'oedème des membres inférieurs prédominant, la diffusion se fait autour des lymphatiques de la jambe ou de la cuisse, alors que, en cas d'infiltration diffuse du tronc, les diffusions se font autour des ganglions et des canaux inguinaux et pelviens.

Aucun signe lymphographique de blocage ganglionnaire n'a été observé.

Enfin, des lymphographies pratiquées en diminuant de plus de la moitié la pression d'injection ont montré des images de diffusion perilymphatique identiques (ceci afin de réduire la cause d'erreur liée à la pression d'injection du produit de contraste).

De telles images sont très particulières et ne sont pas observées en cas d'oedème d'autres causes ou en cas de lymphoedème.

Ainsi, les études biologiques et radiologiques effectuées durant ces dernières années par le Professeur agrégé G. LAGRUE et le docteur B. WEIL, dans le service du Professeur MILLIEZ ont permis de préciser certains points essentiels concernant le syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques.

- Il existe un trouble de la perméabilité capillaire et lymphatique comme en témoignent :

- les modifications du test de Landis
- les anomalies de la lymphographie
- l'augmentation de la fuite plasmatique des protéines (étude de la courbe de dilution de l'albumine marquée à l'iode 131).

- L'étude des désordres hydroelectrolytiques par la mesure des masses sanguines et des espaces liquidiens a montré :

- un volume sanguin total normal ; c'est-à-dire qu'il existe probablement une sequestration sanguine anormale (dans les membres inférieurs ?) plus particulièrement en position debout et une diminution de la volemie efficace".
- un potassium échangeable très nettement abaissé par rapport à des femmes de même poids et de même taille, et un rapport $\frac{Na_{ech}}{K_{ech}}$ significativement augmenté.

Il existe donc chez ces femmes, un bilan sodé qui a été négatif avec fuite sodée et potassique dont la responsabilité incombe probablement en grande partie à l'abus des thérapeutiques diurétiques à l'origine d'un hyperaldostéronisme secondaire.

- Enfin, si les liquides extracellulaires sont normaux, le rapport de ceux-ci à l'eau totale est augmenté, si bien qu'il existe une diminution relative de l'eau totale.

Un traitement à visée physiopathologique peut donc être proposé où l'essentiel est représenté par :

- la recharge sodée et potassique.
- les antialdosterones à doses réglées pour ne pas entretenir un bilan sodé négatif et pour cependant permettre l'orthostatisme sans conséquences fâcheuses.

IV - TRAITEMENT

1 - Traitement de l'oedème cyclique idiopathique.

Toujours difficile, il nécessite tout d'abord la mise en confiance de ces malades afin de pouvoir faire accepter un traitement moins spectaculaire que celui qu'elles prenaient auparavant.

La première mesure thérapeutique, en effet, est la suppression des diurétiques qui, certes, représentaient le traitement de base de ces malades, mais conduisaient à une augmentation de l'hypermaldostéronisme secondaire et par la même, dès leur arrêt, à une augmentation du syndrome oedémateux.

Le traitement de base comprend :

- la recharge sodée, pendant laquelle on conseillera à la malade de rester au repos allongé, afin de prévenir l'augmentation du syndrome oedémateux. Il faut y adjoindre une alimentation riche, voire supplémentaire en potassium.

- la prescription de spironolactone de façon prolongée (100 à 300 mg/jour) qui permettra lors de la reprise d'une activité normale d'éviter la réapparition du syndrome oedémateux.

On associera enfin, à ce traitement, l'administration de facteurs vitaminiques P à fortes doses dans le but d'améliorer le trouble de la perméabilité capillaire.

2 - Traitement du collapsus par déplétion hydrosodée aigue.

C'est un collapsus avec acidose et hypokaliémie.

La base du traitement est représentée par l'administration de bicarbonates de sodium en solution isotonique. Il faut y ajouter du potassium. On peut s'aider, si besoin, de substituts plasmatiques en surveillant de très près la pression veineuse centrale et la pression artérielle. Le chlorure de sodium, le plasma sont à proscrire en première intention même s'ils peuvent ultérieurement être utiles.

V - CONCLUSIONS

Individualisé par MACH pour la première fois en 1955, le syndrome d'œdèmes cycliques idiopathiques a été, ces dernières années, l'objet de nombreux travaux qui ont permis de préciser certains points de sa symptomatologie clinique et biologique et de sa physiopathologie.

La présente étude a été faite dans le service du Professeur MILLIEZ à partir de vingt-six observations qui, toutes, concernaient des femmes.

La symptomatologie clinique est caractérisée par un état de gonflement diffus sur lequel se greffent des poussées oedémateuses avec prise de poids rapide et réduction extrême de la diurèse ; le tout évoluant de façon cyclique.

A ce gonflement s'associe toute une série de manifestations dont l'ensemble est très évocateur du diagnostic : constipation existant souvent depuis l'enfance, céphalées avec parfois somnolence évoluant parallèlement aux poussées oedémateuses, dyspnée d'effort sans cause locale, asthénie quasi constante avec parfois hypotension artérielle orthostatique.

D'autres manifestations sont retrouvées avec une certaine fréquence : soif exagérée précédant parfois la poussée oedémateuse, symptomatologie fonctionnelle de spasmophilie dont la réalité est confirmée par électromyogramme.

Ce syndrome survient pratiquement toujours chez des femmes qui présentent des troubles psychologiques indiscutables avec une labilité émotionnelle constante.

L'évolution est remarquable par ses poussées à l'origine desquelles on peut retrouver l'importance de certains facteurs tels l'orthostatisme, le cycle menstruel, les perturbations psychologiques et, surtout, l'utilisation thérapeutique des diurétiques et l'abus des laxatifs.

Au cours de l'évolution, peuvent se produire des complications : certaines sont liées à une diminution du volume urinaire (coliques néphrétiques, lithiase rénale, infection urinaire), d'autres sont des complications iatrogènes (diurétiques, laxatifs, phénacétine). Enfin, peuvent survenir des accidents plus rares mais dramatiques : collapsus sévère, peut-être lié à une augmentation brutale de la perméabilité capillaire.

Sur le plan physiopathologique, il existe de façon constante chez ces femmes un trouble de l'élimination de l'eau et du sel en orthostatisme et un syndrome d'hyperaldostéronisme secondaire ; mais la cause première de ces troubles est encore mal connue. Plusieurs facteurs ont été incriminés. Il y a le plus souvent un trouble de la perméabilité capillaire comme l'ont montré les épreuves de LANDIS et les résultats des mesures isotopiques des masses sanguines. Il y a de façon très fréquente une anomalie de la perméabilité lymphatique comme le montrent les résultats de la lymphographie.

Il y a peut être également des altérations de la vasomotricité veineuse périphérique. Enfin, la survenue de ce syndrome chez la femme évoque la possibilité d'un déséquilibre endocrinien et d'une anomalie de consommation ou de production des hormones ovariennes (folliculine et progesterone).

Le traitement comporte plusieurs éléments :

- la mise en confiance de la malade étant donné les difficultés psychologiques.
- l'arrêt des médications iatrogènes, très souvent difficile à obtenir.

- l'élément de base est la recharge en sodium en position couchée pour freiner l'hyperaldostéronisme secondaire, en association à l'administration de spirocholactones.
 - une tentative de correction du trouble initial par action
 - . soit sur la perméabilité capillaire (facteurs vitaminiques P ?)
 - . soit sur les troubles vasomoteurs (sympathomimétiques).
-

Vu, le Président de Thèse :

Pr MILLIEZ

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

VI - BIBLIOGRAPHIE

- 1 - CLARKSON, B., THOMSON, D., HORWITH, M., and LUCKEY, E.H. :
Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability.
Amer. J. Med., 29 : 193, 1960.
- 2 - ETHAN, A.M., SIMS TAKESHI SHIRAI, MACKAY, B.R. :
Microangiopathy and intolerance to carbohydrate in idiopathic edema
J. Clin. Invest., 43, 6 : 1307, 1964.
- 3 - FISHER, D.A., and MORRIS, M.D. :
Idiopathic edema and hyperaldosteronuria : postural venous plasma pooling.
Pediatrics, 35 : 413-424, 1965.
- 4 - GREENOUGH, W.B., III, SONNENBLICK, E.H., JANUSZEWICZ, V. and LARAGH, J.L. :
Correction of hyperaldosteronism and of massive fluid retention of
unknown cause by sympathomimetic agents.
Amer. J. Med., 33 : 603, 1962.
- 5 - GROSS, F. :
The regulation of aldosterone secretion by the renin-angiotensin system
under various conditions.
Acta Endocr., suppl. 124 : 41-64, 1967.
- 6 - HILL, S.R., Jr., HOOD, W.G., FARMER, T.A., Jr and BURNUM, J.F. :
Idiopathic edema. Report of a case with orthostatic edema and
hyperaldosteronism
New Engl. J. Med., 263 : 1342, 1960.
- 7 - HORWITH, M., HAGSTROM, J.W.C., RIGGINS, R.C.K., LUCKEY, E.H. :
Hypovolemic shock and edema due to increased capillary permeability
J.A.M.A. 200 : 101-104, 1967.
- 8 - KUCHEL, O., HORKY, K.
Syndrom idiopaticckych edému
Sboen. Lek., 12 : 353-366, 1966
- 9 - LAGRUE, G., WEIL, B., LAVAL-JEANTET, M., et MILLIEZ, P. :
Le syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques de la femme : un syndrome
fréquent, mais souvent méconnu
Entretiens de Bichat, 415-422, 1968.

- 10 - LAGRUE, G., LAVAL-JEANTET, M., WEIL, B., et MILLIEZ, P. :
Le syndrome d'oedèmes cycliques idiopathiques et son traitement
Med. et Hyg. 27 : 324-326, 1969.
- 11 - LANDIS, E.M. :
Capillary permeability and the factors affecting the composition of
capillary filtrate
Ann. N.Y. Ac. Soc. 46 : 713, 1946.
- 12 - LUETSCHER, J.A., Jr., and LIEBERMAN, A.H. :
Idiopathic edema with increased aldosterone output
Trans. Ass. Amer. Physicians. 70 : 158, 1957.
- 13 - LUETSCHER, J.A., DOWDY, A.J., ARNSTEIN, A.R., LUCAS, C.P., MURRAY, C.L. :
Idiopathic edema and increased aldosterone excretion
Aldosterone symposium, Blackwell Scient. public., Oxford 487, 1964.
- 14 - MACH, R.S., FABRE, J., MULLER, A.F., et NEHER, R. :
Oedème par rétention hydrosodée avec hyperaldostéronurie
Essai de classification des états d'hyperaldostéronisme
Schweiz. Med. wschr 85 : 1229, 1955.
- 15 - MARIEB, N.J., MULROW, P.J. :
Failure to escape : a mechanism in idiopathic edema
J. Clin. Invest. 43, 6 : 1279, 1964.
- 16 - PRESTON, G.M., REES, J.R., and SPATHIS, G.S. :
A man with cyclical edema
Guy's Hosp. Rep. 111 : 69, 1962.
- 17 - RECTOR, F.C., et al :
Demonstration of a hormonal inhibitor of proximal tubular reabsorption
during expansion of extracellular volume with isotonic saline.
J.C. Invest. 47 : 761, 1968.
- 18 - SHAW, R.A., et al :
The rationale for treatment of idiopathic edema, abstracted.
Amer. J. Cardiol. 21 : 115, 1968.
- 19 - STREETEN, D.H.P., and CONN, J.W. :
Studies on the pathogenesis of idiopathic edema (abstract)
J. Lab. Clin. Med., 54 : 949, 1959.
- 20 - STREETEN, D.H.P., LOUIS, L.H., CONN, J.W. :
Secondary aldosteronism in idiopathic edema
Trans. Ass. Amer. Physicians, 73 : 227, 1960.
- 21 - STREETEN, D.H.P., and SPELLER, P.J. :
The role of aldosterone and vasopressin in the postural changes in renal
excretion in normal subjects and patients with idiopathic edema.
Metabolism 15 : 1 : 53-64, 1966.

- 22 - THOMAS, W.A. :
Generalized edema occurring only at the menstrual period.
J.A.M.A. 101 : 1126, 1933.
- 23 - THORN, G.W. :
Cyclical edema.
Amer. J. Med. 23 : 507, 1957.
- 24 - THORN, G.W. :
Approach to the patient with "idiopathic edema" or "periodic swelling".
J.A.M.A., 206 : 333, 1968.
- 25 - VEYRAT, R., ROBERT, M., et MACH, R.S. :
Etude de la renine dans les oedèmes idiopathiques avec hyperaldosteronisme
secondaire.
Schw. Med. Wschr., 98 : 1499, 1968.
- 26 - WEINBREN, I. :
Spontaneous periodic edema. A new syndrome.
Lancet, 2 : 544, 1963.

